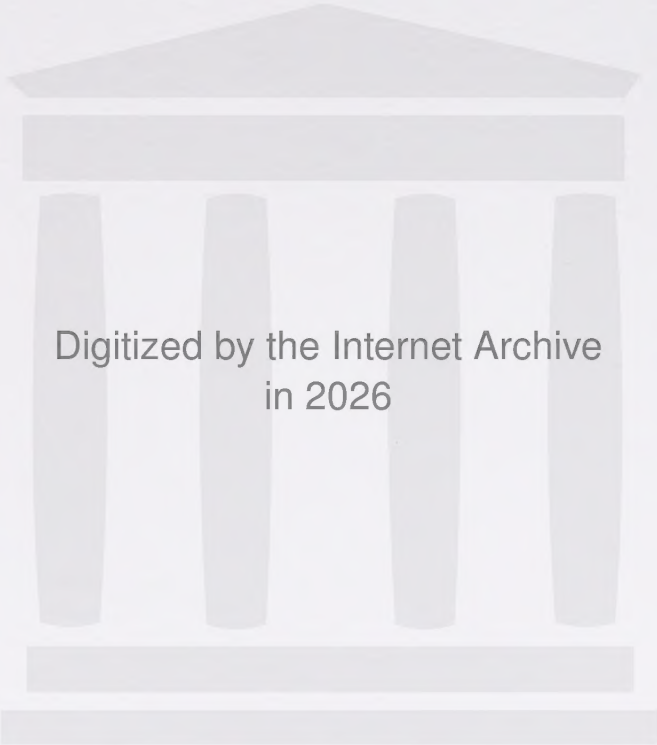


Kryofibrinogen und Schwangerschaft

Eckhard Petri

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
Direktor : Professor Dr . V . Friedberg

K R Y O F I B R I N O G E N U N D S C H W A N G E R S C H A F T

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
E C K H A R D P E T R I
aus Worms

Mainz 1974



Dekan: Prof.Dr.H.Langendorf

Referent: Prof.Dr.G.Pfeifer

Korreferent: Prof.Dr.V.Friedberg

INHALTSVERZEICHNIS

SEITE

A.	Einleitung	
	1. Geschichtliches	1
	2. Fragestellung	4
B.	Material und Methodik	
	1. Patientengut und laborchemische Untersuchungen	6
	2. Statistische Prüfverfahren	9
C.	Untersuchungsergebnisse	10
D.	Diskussion und Schlußfolgerungen	16
E.	Zusammenfassung	33
F.	Literaturverzeichnis	34

A. EINLEITUNG

1. Geschichtliches

Bereits 1879 schreibt HAMMARSTEN (72) in seiner Arbeit über das Fibrinogen: „Wird eine Fibrinogenlösung mit dem Blutserum gemischt, so findet man, wenn man die Versuchsflüssigkeit nach einigen Minuten durchfrieren läßt, bei dem Auftauen stets eine, wenn auch nur geringfügige Fällung, die bei sehr gelindem Erwärmen sogleich verschwindet, so daß die Flüssigkeit ganz klar wird.“ Er zieht schon damals daraus den Schluß, „daß der in einem Gemische von Fibrinogen und fermenthaltigem Serum bei dem Durchfrieren entstehende Niederschlag von einer fermentativen Umwandlung des Fibrinogen herrühren mußte.“ 1933 beschreiben WINTROBE und BUELL (107) ein abnormes Plasmaprotein, das bei Abkühlung auf 5 - 10°C ausfiel. Es stammt von einem Patienten mit multiplem Myelom, der an Purpura, Raynaud Phänomen und einer Thrombose der Vena retinalis litt. APITZ (56) nennt das von ihm gefundene schlechter lösliche Zwischenprodukt bei der Umwandlung Fibrinogen - Fibrin „Profibrin“; er nimmt an, daß es unter Thrombineinwirkung entsteht. WERTHEIMER et al. (106) berichten dann 1944 zum ersten Male von einem „kälteempfindlichen Fibrinogen“ bei Schwangeren und bei Patienten mit Hepatitis. Weitere Beschreibungen folgen durch MORRISON (88), OWREN (94), MORRISON et al. (89), BIGGS und MACFAIRLANE (58) und THOMAS et al. (51), ehe KORST und KRATOCHVIL (26) dieses kältepräzipitable Plasmaprotein 1955 „Kryofibrinogen“ nennen, da seine physikalischen Eigenschaften denen des Fibrinogen gleichen. Sie finden es bei einem Patienten mit Bronchialkarzinom und einer Thrombophlebitis migrans.

SMITH (46, 47, 48) führt dann 1957 als erster eine großangelegte Untersuchung an 500 Gesunden und mehr als 200 Patienten mit verschiedensten Erkrankungen durch. Er stellt fest, daß das Kältepräzipitat bei allen Menschen nachweisbar ist, bei Normalpersonen in geringen Mengen, stark erhöht bei entzündlichen und bei nekrotisierenden Erkrankungen. SMITH nennt das Protein noch „Heparin-Precipitable Fraction“ (HPF) , auf Grund der Darstellungsmethode und der physikalischen Eigenschaften handelt es sich aber wahrscheinlich um die gleiche Plasmafraktion, wie bei dem Kryofibrinogen.

Der erste Fall einer essentiellen Kryofibrinogenämie wurde 1959 von HAMMACK (17) beschrieben.

Die große Zahl von Fallberichten und Untersuchungsserien ist in der folgenden Tabelle für einzelne Erkrankungsgruppen zusammengefaßt.

I.ESENTIELLE KRYOFIBRINOGENÄMIE	
	Kessel 1960, Ritzmann 1963, Hammack 1963, Zlotnick 1966, 1969, Axelsson 1969, Rachmilewitz 1970
II.SEKUNDÄRE KRYOFIBRINOGENÄMIE	
a)bei Tumoren	Wintrobe 1933, Korst 1955, Smith 1955, Freireich 1958, Kalbfleisch 1960, Jager 1962, Boros 1963, McKee 1963, Kalbfleisch 1963, Ritzmann 1963, Glueck 1964, Bell 1966, Rieche 1966, Zlotnick 1966, Mosesson 1968, Zlotnick 1969, Müller 1969, Matsuoka 1969, Pindyck 1970, Dunsker 1970
b)bei Infektionen und Entzündungen	Wertheimer 1944, Smith 1955, 1957, Kessel 1960, Jager 1962, McKee 1963, Ritzmann 1963, Glueck 1964, Rieche 1966, Robinson 1966, Zlotnick 1966,1969, Komp 1968, Balis 1971, McIntosh 1971
c)bei pathol. Blutgerinnung, Gefäßanomalien	Korst 1955, Freireich 1958, Kalbfleisch 1960, Brzoza 1961, Ritzmann 1963, McKee 1963, Glueck 1964, Harmel-Tourneur 1964, Gayer 1966, Zlotnick 1966, Dagenais 1968, Mosesson 1968, Müller 1969, Thiers 1969, Waxman 1969, Zlotnick 1969, Pindyck 1970, Gorin 1970, Meiers 1970
d)bei veränderter Hormonlage	Wertheimer 1944, Morrison 1946, Ritzmann 1963, McKay 1964, Glueck 1964, Fish 1970, Pindyck 1970
e)bei Kollagenosen	Thiers 1960, Ritzmann 1963, McKee 1963, Zlotnick 1966,1969, Pindyck 1970
f)bei anderen Erkrankungen	Wertheimer 1944, Jager 1962, McKee 1963, Ritzmann 1963, Glueck 1964, Rieche 1966, Zlotnick 1966,1969

2. Fragestellung

Vom Auftreten eines kältepräzipitablen Plasmaproteins bei Schwangeren wurde mehrfach berichtet (15,30,40,48,88,106) . Es wurden meist nur sehr kleine Gruppen untersucht oder Einzelfälle mit zusätzlichen pathologischen Erscheinungen dargestellt, so 1957 durch SMITH (48) bei einer Schwangerschaftstoxikose, 1964 durch McKay (30) bei 8 Patientinnen mit Toxikose und Infektionen und durch GLUECK (15) bei Schwangeren mit einer Phlebitis.

Die ersten Beschreibungen einer Kryofibrinogenämie bei Patientinnen mit einer „Pseudoschwangerschaft“ durch orale Kontrazeptiva erschienen 1970 (10,11,36) .

Ein Vergleich der bisher durchgeführten Untersuchungen ist schwierig, da fast jeder Autor eine andere, abgewandelte Methode zur Kryofibrinogendarstellung benutzte. Es erscheint deshalb eine etwas breiter angelegte Untersuchung interessant, in der die bisherigen Beobachtungen und Erfahrungen berücksichtigt werden.

Dazu stellen sich eine Reihe untersuchenswerter Fragen:

- 1) Ist Kryofibrinogen bei jeder Schwangeren nachweisbar ?
Woran könnte es liegen, daß bis in jüngste Arbeiten widersprüchliche Angaben bestehen ?
- 2) Gibt es eine quantitative Abhängigkeit vom Stadium der Schwangerschaft ?
- 3) Welche Rolle spielen Parität und Alter ?
- 4) Wie ist der Kryofibrinogenspiegel bei Schwangeren mit Varizen und (oder) Ödemen ?

- 5) Gibt es eine quantitative Abhängigkeit von der Höhe des Fibrinogenspiegels ?
Welchen Anteil hat das Kältepräzipitat am Gesamtpräzipitat ?
- 6) Gibt es Abhängigkeiten von der Leberfunktion ?
Wie groß ist der Kryofibrinogenspiegel bei entzündlichen Erkrankungen ?
- 7) Schließlich müßten eine Reihe von Gedanken zur Pathogenese und zur Rolle des Kryofibrinogen diskutiert werden, die sich bei der Beurteilung der Untersuchungsergebnisse ergeben .

B. MATERIAL UND METHODIK

1. Patientengut und Laborchemische Untersuchungen

Es wurden 105 Schwangere untersucht : 45 Kreißsaalpatientinnen und 60 Patientinnen der Schwangerenberatung. Anamnestisch wurden erfaßt: Erkrankungen vor der Schwangerschaft, Verlauf der vorangegangenen Schwangerschaften, Verlauf der jetzigen Schwangerschaft.

Laborchemisch wurden untersucht: Kryofibrinogen, Kryoglobulin, Fibrinogen mit Citrat und mit Heparin als Antikoagulans, Quick-Wert, Transaminasen . Dazu wurde den Patientinnen etwa 15 ml Blut aus der Cubitalvene entnommen. Davon wurden 5 ml mit 0,5 ml Heparinlösung ($\hat{=}$ etwa 1 mg Heparin) , 4,5 ml mit 0,5 ml Citratlösung versetzt, der Rest zu Serumanalysen benutzt.

Kryofibrinogen

Das heparinisierte Blut wird entweder sofort oder nach Wiederaufwärmung auf 37°C bei 2500-5000 U/min 5 min zentrifugiert. Je 1 ml Plasma wird dann in zwei Nissel-Röhrchen pipettiert (graduiertes Spitzglasröhrchen mit 3 ml Fassungsvermögen) und für 24 Std. im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt. Das ausgefallene Präzipitat wird dann bei 3000 U/min in einer gekühlten Zentrifuge abzentrifugiert. Das Sediment wird in ml abgelesen und in Vol % zum Plasmavolumen berechnet.

Das überstehende Plasma wird dekantiert oder abpipettiert und sein Fibrinogengehalt bestimmt (s.u.). Das Kältepräzipitat wird in warmer isotonischer NaCl-Lösung gelöst und quantitativ in der von SCHULZ (104) angegebenen Weise bestimmt (s.u.). (Normalwert: bis 1 Vol%)

Kryoglobuline

Je 1 ml Serum wird in 2 Nissel-Röhrchen pipettiert und für 24 Std. im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt. Das ausgefallene Präzipitat wird dann bei 3000 U/min in einer gekühlten Zentrifuge abzentrifugiert. Das Sediment wird in ml abgelesen und in Vol% zum Serumvolumen berechnet.

Fibrinogen

(Hitzefibrinogenbestimmung nach SCHULZ (104))

In ein Nissel-Röhrchen füllt man 1,0ml Citratplasma und setzt dieses 5-10 min in den Gerinnungsthermostaten bei 56°C . Es bildet sich eine gallertartige Ausfällung. Das Nissel-Röhrchen wird anschließend 10 min bei 2000 U/min zentrifugiert. Der Niederschlag wird an der Graduierung des Röhrchens abgelesen und mit Hilfe einer Tabelle in mg% umgerechnet. In der gleichen Weise wird der Fibrinogengehalt des Heparinplasmas bestimmt.
(Normalwert: 300-500 mg%)

Quick-Wert

In ein Standardröhrchen gibt man 0,1 ml Citratplasma und wärmt 1 min bei 37°C im Gerinnungsthermostaten vor. In eine EPPENDORF-Pipette zieht man in der Zwischenzeit 0,1 ml Thromboplastin- und 0,1 ml Calciumchlorid-Lösung blasenfrei auf. Nach Ablauf der Vorwärmzeit gibt man den Inhalt der Pipette zum vorgewärmten Plasma, setzt die Stoppuhr in Gang, wenn der Kolben der Pipette unten ist, und fährt mit dem Platinhaken so lange durch dieses Gemisch, bis der erste Fibrinfaden hochgezogen werden kann. In diesem Augenblick wird die Stoppuhr angehalten und die Gerinnungszeit in Sekunden abgelesen. Es werden Doppel-, wenn nötig, Dreifachbestimmungen durchgeführt und der Mittelwert errechnet. Dieser wird dann auf einer Eichkurve in „Quick-Wert in %“ abgelesen.
(Normalwert: 10,5 - 12,5 sec $\hat{=}$ 100 %)

Transaminasen - SGOT / SGPT

(Die Methode ist, abgesehen vom Ausgangsreagenz, für GOT und GPT gleich und wird deshalb nur einmal beschrieben.)

Es wird die Testkombination MONOTEST 10 [®] GOT und GPT

(Boehringer Mannheim) benutzt:

Der Inhalt einer Testflasche wird in 3 ml Aqua bidest. gelöst, nach ca. 2 min werden 0,5 ml Serum zugesetzt und gemischt. Die Lösung wird in eine 1 cm Küvette gegossen und nach ca. 1 min die Extinktion bei 366 nm abgelesen, dann gleichzeitig die Stoppuhr gestartet. Nach genau 1, 2 und 3 min wird die Ablesung wiederholt. Aus den Extinktionskoeffizienten pro Minute wird der Mittelwert gebildet und mit diesem in der Tabelle der entsprechende Wert in mU/ml abgelesen.

(Normalwert: bis 12 mU/ml)

2. Statistische Prüfverfahren

Zur Prüfung, ob die Ausprägung des einen Merkmals unabhängig von der Ausprägung eines anderen Merkmals ist, wird

- I. das χ^2 -Verfahren herangezogen (HASELOFF (73), KOLLER (79)), soweit es sich um klassifizierte Merkmale handelt,
- II. der Korrelationskoeffizient r berechnet, wenn es sich um Meßwerte handelt,
- III. für die Wertepaare: Fibrinogen(Heparinblut) - Fibrinogen (Citratblut), Fibrinogen - Kryofibrinogen, Kryofibrinogen (Vol%) - Anteil Kryofibrinogen am Gesamtpräzipitat, werden neben der Korrelation auch Koeffizienten für die Regressionsgeraden berechnet ($y = bx + a$).

Beurteilung

Übersteigt oder erreicht der errechnete Prüfwert den für eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 1 % ($p = 0,01$) tabellierten Grenzwert, so wird die Nullhypothese - bei χ^2 :Unabhängigkeit der Ausprägung der Merkmale voneinander; beim Korrelationskoeffizienten: kein Zusammenhang der Variablen in der Grundgesamtheit, d.h. $\rho = 0$ - abgelehnt. Ist der Prüfwert kleiner als der für 5 % ($p = 0,05$) Irrtumswahrscheinlichkeit tabellierte Grenzwert, so läßt sich an Hand des Stichprobenumfanges die Nullhypothese nicht ablehnen. Liegt der Prüfwert zwischen diesen beiden Grenzwerten, so gilt das Ergebnis als auffällig.

C. UNTERSUCHUNGSERGEBNISSE

1. Schon in Vorversuchen hatte sich gezeigt, daß ein kältepräzipitables Plasmaprotein bei allen Probanden nachzuweisen war, wenn auch manchmal nur in Spuren. Wie erwartet konnte dann bei allen Schwangeren Kryofibrinogen im Plasma bestimmt werden, im Mittel 1,5 Vol% des Plasmas. Die geringsten gefundenen Mengen machten etwa 0,1 Vol% aus, der höchste Wert lag bei 5,0 Vol% des Plasmas. Ein Kryoglobulin war in 23 Fällen in nicht-quantifizierbaren Spuren nachweisbar.
2. Der Kryofibrinogenspiegel zeigt keine statistisch zu verifizierenden Veränderungen im Verlauf der Schwangerschaft. Die Versuchspersonen waren zwischen der 21. und 43. Woche gravide.

Schwangerschafts- woche	Kryofibrinogen		
	bis 1 Vol%	über 1 Vol%	
$x \geq 40$	21	17	38
$40 > x \geq 35$	16	16	32
$35 > x \geq 30$	12	12	24
$x < 30$	4	7	11
	53	52	105

$$\chi^2 = 1,23$$

3. Auch über die Rollen von Parität und Alter lassen sich bei der hier untersuchten Personengruppe keine statistisch gesicherten Aussagen machen. Es ist allerdings interessant, daß die Kryofibrinogenwerte sowohl der dritt- und mehr-Para, als auch der über 30-jährigen in der Mehrzahl über 1 Vol% liegen.

Parität	Kryofibrinogen		
	bis 1 Vol%	über 1 Vol%	
1.	22	18	40
2.	21	15	36
3.	7	10	17
4.u.mehr	3	9	12
	53	52	105

$$\chi^2 = 4,92$$

Alter	Kryofibrinogen		
	bis 1 Vol%	über 1 Vol%	
$x < 20$	7	5	12
$20 \leq x < 30$	34	24	58
$x \geq 30$	12	23	35
	53	52	105

$$\chi^2 = 4,29$$

4. Da schon in der Literatur auf die Koinzidenz Kryofibrinogen-Varizen hingewiesen wurde (23), erschien eine statistische Testung bei Schwangeren mit Varizen und Ödemen naheliegend. Entsprechend der Normalwertangabe ergibt sich folgende Gruppenverteilung:

	Kryofibrinogen				
	bis 1 Vol%		über 1 Vol%		
Normalpatienten	18,7 ^x	31	18,3	6	37
Pat.mit Varizen	13,6	7	13,4	20	27
Pat. mit Ödemen	11,1	10	10,9	12	22
P.m.Varizen+Ödem.	9,6	5	9,4	14	19
		53		52	105

$$\chi^2 = 27,59$$

$$p < 0,1\%$$

^x: die erstgenannte Zahl bedeutet jeweils den statistisch erwarteten Wert

Der χ^2 -Test ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen Normalpatienten und Patienten mit Varizen und Ödemen.

Parität und Alter der Graviden konnten als begünstigende Faktoren bei der Entstehung von Varizen und Ödemen statistisch gesichert werden, bzw. gelten als auffällig .

Alter	Normalpatienten		Patienten mit Varizen+Ödemen		
$x < 20$	4,2	6	7,8	6	12
$20 \leq x < 30$	21,1	27	38,9	33	60
$30 \leq x < 40$	11,6	4	21,4	29	33
	37		68		105

$$\chi^2 = 11,38$$

signifikant bei $p < 1\%$

Parität	Normalpatienten		Patienten mit Varizen+Ödemen		
1.	14,1	18	25,9	22	40
2.	12,7	16	23,3	20	36
3.	6,0	2	11,0	15	17
4.u.mehr	4,2	1	7,8	11	12
	37		68		105

$$\chi^2 = 10,92$$

auffällig bei $p < 5\%$

5. Die quantitative Abhängigkeit zwischen dem Kryofibrinogen- und dem Fibrinogenspiegel geht aus dem Korrelationsdiagramm Abb.1 hervor. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0,40$; er ist signifikant von Null verschieden, jedoch besteht, wie Abb.1 zeigt, keine gute lineare Abhängigkeit dieser beiden Variablen voneinander. Die gefundene Korrelation kann auf einem Scheineffekt beruhen, der durch die Gruppe der hohen Werte verursacht wird.

Kryofibrinogen
(Vol%)

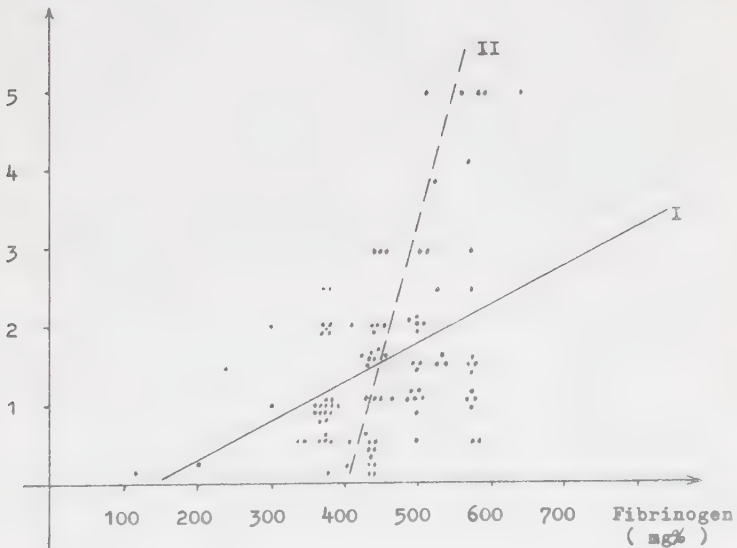


Abb.1

Die mit Citrat und mit Heparin als Antikoagulans ermittelten Fibrinogenmengen pro Schwangere wurden im Korrelationsdiagramm (Abb.2) dargestellt und zeigen eine deutliche Abhängigkeit untereinander ($r = 0,88$).

Fibrinogen m.Citrat
(mg%)

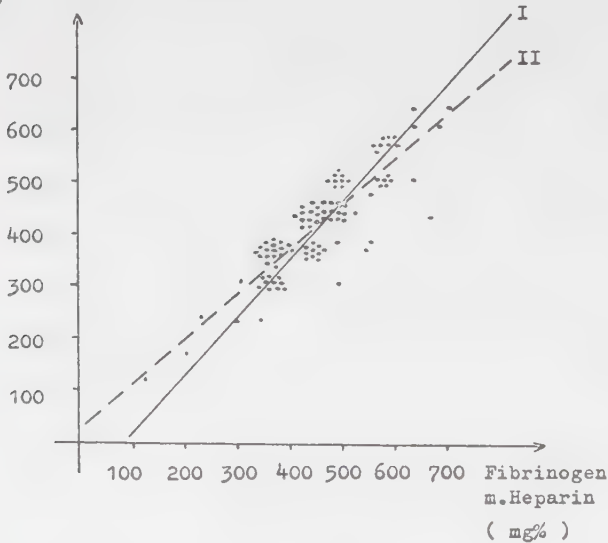


Abb.2

Der Gehalt des Blutplasmas an Kryofibrinogen wurde mit dem Anteil des Gesamtfibrinogenpräzipitates verglichen. Wie das Korrelationsdiagramm (Abb.3) zeigt, besteht eine starke Abhängigkeit zwischen Kryofibrinogen und dem Gesamtpräzipitat ($r = 0,91$).

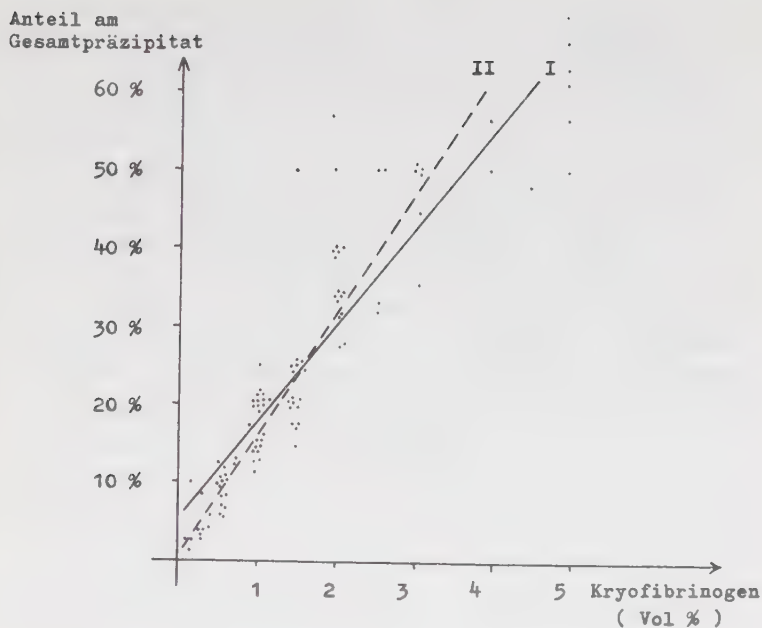


Abb. 3

6. Um festzustellen, ob Zusammenhänge zwischen einer gestörten Leberfunktion, entzündlichen Erkrankungen und der Menge des nachgewiesenen Kältepräzipitates bestehen, wurden entsprechende Gruppen gebildet und der χ^2 -Test durchgeführt. Anhand des Beobachtungsumfanges läßt sich kein Unterschied nachweisen.

	Kryofibrinogen		
	bis 1 Vol%	über 1 Vol%	
Normalpatienten	43	37	80
Pat.m.entzündl. Erkrankungen	10	15	25
	53	52	105

$$\chi^2 = 1,44$$

D . DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

1. Bis in jüngste Arbeiten bestehen widersprüchliche Angaben über die Häufigkeit einer kältelabilen Plasmafraktion. Kryofibrinogenkonzentrationen können sicher nicht als absolute Werte angegeben werden, da sie stark vom Antikoagulans, der Temperatur und der Länge der Exposition des Plasmas in dieser Temperatur abhängen (40, 41) .

Einen großen Einfluß hat auch die Darstellungsmethode; einige Autoren beschreiben Kryofibrinogen nur in Ausnahmefällen (11, 15, 36), andere weisen es bei jedem Patienten nach (14, 18, 19, 30, 31, 32, 40, 41, 72, 106) .

FISH (11) und PINDYCK (36) beurteilen lediglich verschiedene Trübungsgrade der Plasmen; „Spur“-Befunde werden nicht bewertet. Trotz dieser relativ subjektiven Methode finden sie Kryofibrinogen bei 32 % (11) bzw. 25,6 % (36) der Patientinnen unter oralen Kontrazeptiva und bei 7,6 % der Normalpersonen.

Bei den Autoren, die Kryofibrinogen bei jedem Patienten nachweisen, weichen die jeweiligen Durchschnittsmengen stark voneinander ab, sie schwanken zwischen 10 mg% (14) und 100 mg% (32) bzw. 10 % (106) und 20 % (26) des Gesamtpräzipitates. Die Angabe in Prozent des Gesamtpräzipitates erscheint dabei sinnvoller, da deutliche Abhängigkeiten vom Gesamtfibrinogenspiegel bestehen (s.u.) .

In dieser Arbeit wird die Kryokrit-Methode (30) gewählt, ein relativ einfaches und schnelles Darstellungsverfahren. Es kommt hier nicht auf Absolut-, sondern auf Relativwerte an.

Bereits 1944 beschreibt WERTHEIMER (106) bei Schwangeren im letzten Trimenon ein kältepräzipitables Plasmaprotein mit einem Anteil von 30 - 40 % am Gesamtpräzipitat. Ohne genauere Angaben berichtet MORRISON (88) von einem kältelabilen „Kontraktingen“ bei Schwangeren. GLUECK (15) weist bei 40 %, RITZMANN (40 , 41) und McKAY (30) bei allen untersuchten Graviden ein Kryofibrinogen nach . Es werden immer nur kleine Patientenzahlen untersucht (6 - 12), so daß die Ergebnisse nur bedingt verwertbar erscheinen.

In der vorliegenden Arbeit wurden 105 Schwangere untersucht, die zwischen der 21. und 43. Woche gravid waren. Auf Grund des zur Verfügung stehenden Patientengutes (Kreißsaal, Schwangerenberatung) standen die meisten Frauen (n = 94) maximal 10 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin.

Ein Kryofibrinogen war bei allen Schwangeren nachzuweisen, im Durchschnitt 1,56 % ; die Werte schwankten zwischen 'Spur' (etwa 0,1 Vol%) und 5 Vol% . Kryoglobuline waren nie in meßbaren Mengen nachweisbar. In 23 Fällen zeigte sich ein feines Sediment, das als Spur gewertet wurde.

Kryofibrinogen wurde in heparinisiertem Plasma gemessen, da in Citratblut zumeist nur Spuren nachweisbar waren.

Erst wenn im heparinisierten Blut Mengen von mehr als 2,5 - 3,0 Vol% bestimmt wurden, fanden sich auch im Citratplasma quantifizierbare Kryofibrinogenmengen.

Die widersprüchlichen Angaben zur Kryofibrinogenhäufigkeit in der Literatur sind zum größten Teil auf die Verschiedenheit der angewandten Antikoagulantien zurückzuführen .

Mit Oxalat und Citrat wird Kryofibrinogen nur bei exzessiver Vermehrung nachgewiesen, mit Heparin als Gerinnungshemmer findet man es bei allen Menschen. Besonders bei Heparin kommt die Abhängigkeit von der zugesetzten Menge hinzu:

von 0,04 mg/ml Blut, die Konzentration, die zur Antikoagulation

von Blutkonserven benutzt wird, bis zu 0,2 mg/ml ist ein Maximum an Kältepräzipitat zu erwarten; bei mehr als 3,0 mg/ml finden sich kaum noch quantifizierbare Mengen (19). Wenn Blut mit weniger als 3,0 mg/ml Heparin abgenommen wird ist die Blutgerinnung komplett verhindert; die Menge scheint jedoch ungenügend, um das Thrombin vollständig zu inaktivieren, welches bei der Venenpunktion freigesetzt wurde. Auf die weiteren Einflüsse des Heparin bei der Kryofibrinogenentstehung soll später eingegangen werden. Entscheidend ist auch der Zeitpunkt der Antikoagulation: wird Heparin sofort zugesetzt, fallen nur kleinste Mengen an Kryofibrinogen aus; die größten Mengen entstehen, wenn erst nach drei Minuten antikoaguliert wird. Es bleibt dann Zeit für eine Reaktion des entstandenen Thrombin mit Fibrinogen (19).

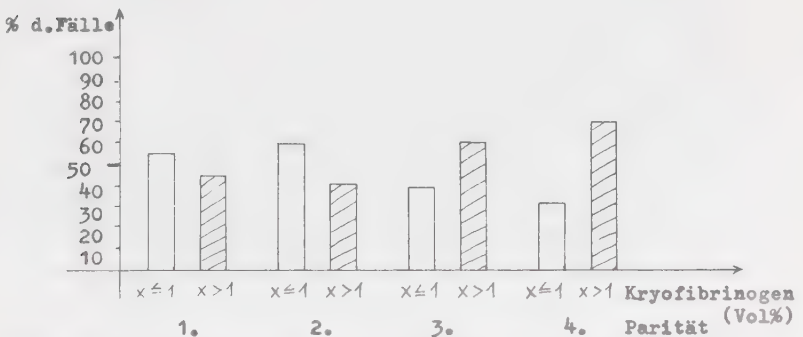
Wenn man einen Normalwert für Kryofibrinogen bis zu 1 Vol% annimmt (Literatur, eigene Voruntersuchungen), so liegt der hier ermittelte Durchschnittswert mit 1,56 Vol% deutlich über dieser Grenze. Zwar hatten nur 52 von 105 Schwangeren Kryofibrinogenspiegel über 1 Vol%, 27 von 53 bis 1 Vol% (einschließlich) lagen jedoch bei genau 1 Vol%. Wertet man nun eine Kryofibrinogenmenge von 1 Vol% schon als pathologisch, so liegen bereits 75 % der Werte unserer Probanden im pathologischen Bereich.

2. WERTHEIMER (106) beschreibt Kryofibrinogen in einem Anteil von 30 - 40 % am Gesamtpräzipitat bei Schwangeren im letzten Trimenon. SMITH (48) fand die „Heparin-precipitable-fraction“ ab dem zweiten Monat erhöht, bis zum Ende der Schwangerschaft langsam ansteigend. Zwei Wochen nach der Entbindung ist bei ihm der Kryofibrinogenspiegel wieder zum Normalbereich zurückgekehrt. MCKAY (30) sieht keine

quantitativen Unterschiede im Verlauf der Schwangerschaft, er beschreibt jedoch ein schnelles Absinken der Werte postpartum (3.-4.Tag). Auf Grund der kleinen Patientenzahlen (max.12) erscheinen diese Resultate nur bedingt verwertbar.

Von den hier untersuchten 105 Frauen waren nur elf vor der 30. Woche gravide, so daß hauptsächlich die letzten zehn Schwangerschaftswochen beurteilt werden können. Hier zeigten sich keine statistisch zu verifizierenden Veränderungen. Die zur Entstehung des Kryofibrinogen notwendigen Faktoren scheinen also im Verlaufe der Schwangerschaft keinen Veränderungen unterworfen, zumindest nicht im letzten Trimenon.

3. Statistisch ist über die Rolle der Parität keine gesicherte Aussage zu machen. Es ist jedoch interessant, daß die Kryofibrinogenwerte bei dritt- und mehr-Para in der Mehrzahl außerhalb des Normbereiches liegen.



Auch das Alter spielt bei der Kryofibrinogenvermehrung statistisch keine Rolle, 65 % der über 30-jährigen haben allerdings deutlich pathologische Werte. Eine mögliche Begründung dieser Beobachtung soll unter 4. gegeben werden.

4. Kessel (23) weist 1960 auf die Koinzidenz von Kryofibrinogen und Gefäßveränderungen hin. Da nun Varizen und Ödeme in der Schwangerschaft recht häufig auftreten, erschienen diese Patientinnen auf ihre Kryofibrinogenspiegel untersuchenswert:

Der χ^2 - Test ergibt einen signifikanten Unterschied zwischen Schwangeren ohne Varizen und Ödeme und solchen mit einem oder beiden Symptomen. Die Patientinnen mit schweren Varizen (++, +++) lagen fast ausnahmslos weit über 1 Vol% Kryofibrinogen.

Kryoproteine werden bei einer Vielzahl von venösen und kapillären Zirkulationsstörungen angetroffen, eventuell auf Grund einer hypoxämischen Endothelläsion infolge einer viskositätsbedingten Verlangsamung des Blutflusses. Zu den durch Klappeninsuffizienz und venöse Hypertonie verursachten mechanischen treten noch chemische Faktoren, die dann auch zu Ödemen führen. Der Sauerstoffmangel bedingt eine Verlangsamung des lokalen Stoffwechsels; zudem bilden sich histologische Anomalien aus (66). Der mögliche Einfluß dieser Faktoren auf die Pathogenese des Kryofibrinogen soll unter 7. besprochen werden.

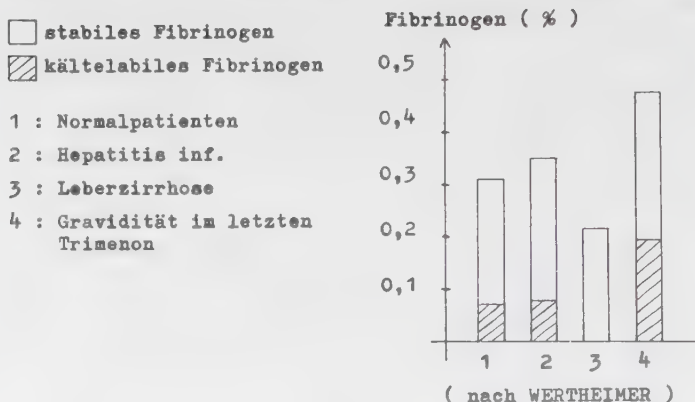
Als Nebebefund konnten bei dieser Untersuchung Alter und Parität als begünstigende Faktoren für die Entstehung von Varizen und Ödemen statistisch gesichert werden. Während bei den unter 20-jährigen die Zahl der Frauen ohne Varizen und Ödeme genauso groß war wie die mit solchen Veränderungen, hatten bei den über 30-jährigen nur noch 4 keine solchen Symptome, 29 zeigten eine deutliche Varikosis und Ödeme. Unter den 3.- und mehr- Para waren nur 3 Frauen ohne Varizen und Ödeme, 26 mit einer oder beiden Veränderungen.

5. Ein Faktor, der zur Erklärung der Pathogenese und der Rolle des Kryofibrinogen im Blutgerinnungssystem beitragen könnte, scheint seine quantitative Abhängigkeit vom Fibrinogenspiegel zu sein. Der Korrelationskoeffizient und die Regressionsgeraden zeigen eine deutliche Abhängigkeit des Kryofibrinogenspiegels vom Gesamtfibrinogen. Man muß also annehmen, daß es sich bei dem Kältepräzipitat um eine Fraktion handelt, die sich nicht für sich alleine verändert, sondern vom jeweiligen Fibrinogenspiegel abhängt. Diese Aussage gilt selbstverständlich nur für die Schwangerschaft. RITZMANN und HAMBY (40) und auch McKEE (31 , 32) beschreiben starke Kryofibrinogenvermehrungen ohne Erhöhung des Fibrinogenspiegels. Sie machten diese Beobachtung bei sehr spezifischen Erkrankungen, z.B. Kollagenosen und Karzinomen verschiedener Genese und Lokalisation. Die hier vorliegenden Ergebnisse entsprechen den Befunden von JAGER (20), der Kryofibrinogenvermehrungen gewöhnlich von einer Hyperfibrinogenämie begleitet sah .

Wenn nun Kryofibrinogen einen festen prozentualen Anteil am Gesamtfibrinogenpräzipitat einnimmt, so handelt es sich möglicherweise um ein physiologisches Produkt. Statistisch kann hier eine Abhängigkeit nicht zurückgewiesen werden. Im Durchschnitt liegt der Kryofibrinogenanteil bei 24 %, jedoch scheint die Standardabweichung mit 16 % zu groß, um eine endgültige Aussage machen zu können .

6. Um weitere Hinweise auf die Pathogenese des Kryofibrinogen zu erhalten, wurde besonderes Augenmerk auf die Kryofibrinogenfraktion von den Schwangeren gelegt, die anamnestisch Erkrankungen der Leber oder entzündliche Prozesse angaben.

WERTHEIMER (106) hatte bereits 1944 bei Hepatitis-Patienten ein deutlich vermehrtes Präzipitat nachgewiesen; bei Fällen mit Leberzirrhose konnte er selbst nach 24 Stunden Plasmakühlung keine Ausfällung beschreiben.



Bei der Untersuchung der Leberfunktion muß man zwischen solchen Enzymen und Tests unterscheiden, welche mit fortschreitender Schwangerschaft typische Veränderungen ihrer Aktivität zeigen, und jenen, die bei ungestörter Schwangerschaft unverändert bleiben (97) . Zu letzteren gehören die SGOT und die SGPT , die deshalb in dieser Arbeit herangezogen wurden.

Erwartungsgemäß waren nur in 5 der 105 Fälle leichte Erhöhungen der Transaminasen nachweisbar, davon lagen vier innerhalb der Fehlergrenze. Bei zwei dieser Schwangeren lag eine sichere Übertragung vor; CSÖMÖR (63) hat bereits 39 solcher Fälle beschrieben.

Bei der geringen Zahl kann statistisch natürlich keine Korrelation zu Kryofibrinogenveränderungen hergestellt werden. Die Frage, ob im Rahmen eines allgemeinen Lebersyntheseungleichgewichts eventuell pathogene Fibrinogenstrukturen bereitgestellt werden, kann somit hier nicht

beantwortet werden. Interessant ist jedoch, daß die sechs Frauen, bei denen anamnestisch eine abgelaufene Hepatitis infektiösa zu ermitteln war, mit ihren Kryofibrinogenspiegeln deutlich über 1 Vol% lagen (2X 1,5, 2X 2,0, 3,0, 5,0 Vol%) .

Es bleibt nun zu klären, inwieweit die Kryofibrinogenvermehrung eine Folge der Lebererkrankung, vielleicht einer mangelhaften Syntheseleistung ist, oder, ob man sie nicht als unspezifisches Entzündungszeichen werten muß. Auf diesen Zusammenhang wurde in der Literatur bereits mehrfach hingewiesen (Abb.1).

Wir fanden bei 17 Patientinnen mit Pyelitis gravidarum eine durchschnittliche Präzipitatmenge von 1,5 Vol%. McKAY (30) berichtet von 11 Frauen mit Abortus febrilis mit Kryofibrinogenerhöhungen um das 4 - 6 - fache. Bei acht Schwangeren mit EPH-Syndrom waren die Präzipitate 1,5 - 5 mal größer. Bei 5 Patientinnen mit Gestose fanden wir Werte zwischen 1,0 und 2,5 Vol%, im Durchschnitt 1,8 Vol% .

7. Bei dem Versuch, mit den bisherigen Veröffentlichungen und den hier gewonnenen Resultaten zu verbindlichen Aussagen über die Eigenschaften, Zusammensetzung und besonders die Pathogenese der kältprezipitablen Plasmafraktion zu kommen, stößt man auf große Probleme. Allein die Vielzahl der verwandten Bezeichnungen zeigt auf, wie schwierig eine genaue Beschreibung und Erklärung des Kryofibrinogen ist.

Es werden u.a. folgende Termini benutzt :

1. (Kryo-) Profibrin - 44 , 45 , 56 , 96
2. Kontraktingen - 88
3. Non-clottable Fraction - 65 , 89
4. Heparin-precipitable-fraction (HPF) - 46 , 47 , 48
5. Kältelabiles Fibrinogen - 33 , 34
6. Kryofibrinogen - u.a. 2 , 4 , 5 , 7 - 26 , 28 , 30 - 43 ,
49 , 50 , 52

Die Verschiedenheit der verwandten Antikoagulantien , vor allem auch der Darstellungsmethoden , läßt zunächst die Frage aufkommen , ob es sich überhaupt um eine Fibrinogenfraktion handelt . Folgende Faktoren sprechen dafür , daß Fibrinogen oder Ab- und Umbauprodukte zum entscheidenden Anteil vorliegen :

1. Das Präzipitat liegt nur im Plasma vor , nicht im Serum .
2. Nach Ausfällung in Kälte zeigt das überstehende Plasma eine kontinuierliche Abnahme an Fibrinogen bis 0 .
3. In warmer NaCl-Lösung wieder aufgelöst , gerinnt das Präzipitat unter Zugabe von Thrombinlösung .
4. Das Präzipitat kann mit den gleichen Salzlösungen ausgefällt werden , mit denen auch die labilen Fraktionen des Fibrinogen ausgefällt werden (106) .
5. Ultrazentrifugationen ergeben gleiche oder ähnliche Sedimentationskonstanten wie Fibrinogen (89) .
6. Bei Elektrophorese und Immunelektrophorese fallen die Präzipitationslinien mit denen des Fibrinogen zusammen .
(54 , 55 , 89)

Die Vielzahl der Erkrankungen , bei denen Kryofibrinogen beschrieben wurde (Abb.1) und die Verschiedenheit der Deutungen seiner Pathogenese zeigen , daß es sich wahrscheinlich nicht um eine einheitliche Fraktion handelt :

1. Mehrere Autoren nehmen ein möglicherweise alteriertes Fibrinogen an, welches mit anderen Proteinen reagiert (z.B. Gerinnungsfaktoren, Makroglobulinen). (6 , 17 , 19 , 20 , 21 , 22 , 45)
2. FLETCHER (12) und HAMMACK (17) postulieren eine teilweise Polymerisation des Fibrinogen, dabei entstehe ein Thrombin-inhibierendes Protein .
3. Ein Zusammenhang mit Sensibilisierungserscheinungen, der Bildung von Antifibrinogenen, wird von GAYER (14), GORIN (16) und McINTOSH (29) erwogen .
4. KOWALSKI beschreibt bei GAYER (14) das Kältepräzipitat als Folgezustand bei multiplen Thrombosierungen, durch Fibrinabbauprodukte verursacht.
Mehrere Autoren gehen sogar davon aus, daß es sich beim Kryofibrinogen hauptsächlich um ein in-vitro Produkt handelt;
5. GAYER (14) erklärt das Auftreten des Kryofibrinogen bei Benutzung von Heparin als Antikoagulans durch die Eigenschaft, als starke organische Säure Proteine zu präzipitieren .
6. Möglicherweise wird das Präzipitat erst durch bei der Venenpunktion entstehendes Thrombin induziert (10 , 27).
7. FARRELL (10) nimmt sogar an, daß Kryofibrinogen, wenigstens zum Teil, durch Detergentienreste in den Abnahmegläschen verursacht sei, er fordert bei seinem Auftreten die Angabe des Reinigungsmittels .
8. Ohne Angaben des möglichen Mechanismus werden Viren und Arzneistoffe (33 , 34), weibliche Hormone (36 , 42) und Endotoxine (51) für die Entstehung des kältepräzipitablen Plasmaproteins verantwortlich gemacht .

Auch die chemischen Analysen der gereinigten Präzipitate beweisen ihre Heterogenität. MOSESSON (91) findet Fibrinogen zum größeren Anteil und ein β_1 -Globulin ,

welches er „inkomplettes Kryoglobulin“ nennt (S.auch 89) . Mit Elektrophorese , Immunelektrophorese und Untersuchungen mit Ouchterlony-Platten zeigt RITZMANN (40 , 41 , 98) , daß es sich um Fibrinogen handelt, in der Kälte auch um Verbindungen des Fibrinogen mit Albumin . Ouchterlony-Platten, die bei 5 ° C aufbewahrt wurden, zeigten zwei Präzipitationslinien zwischen Antifibrinogen und Gesamt-plasma, aber nur eine Linie mit dem Überstand nach Abtrennung des Kryofibrinogen. RITZMANN (40 , 41 , 98) nimmt zwei immunologisch ähnliche Fraktionen an , die durch eine partielle Polymerisation von Monomeren zu einer Fraktion mit höherem Molekulargewicht entstanden sind (S. auch 65) . In Immunelektrophoreseuntersuchungen weist ZLOTNICK (54 , 55) neben Fibrinogen auch Albumin , α - , β - und γ -Globuline nach. Den größten Anteil hat immer Fibrinogen; es waren jedoch immer auch Fraktionen zu bestimmen, die den durch Plasmin induzierten Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukten gleichen.

LIPINSKY (27) kommt bei seinen Untersuchungen zu gleichen Ergebnissen. Er nimmt an, daß durch Plasmin abgespaltene Fibrinogenfragmente mit Fibrinmonomeren ko-polymerisieren, möglicherweise erst nach der Blutabnahme durch Thrombin induziert (10) . Trotzdem ist es sehr wahrscheinlich, daß sich solche Prozesse auch innerhalb der Blutgefäße abspielen.

THOMAS und PILGERAM (51 und 95) fanden bei einem Vergleich von Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva mit Frauen ohne Hormoneinnahme eine signifikante Plasminernhöhung.

WOODFIELD (108) wies eine deutliche Erhöhung von Fibrinogen- und Fibrin-Abbauprodukten während des letzten Trimenon der Schwangerschaft nach. Da Kryofibrinogen nun gehäuft bei Erkrankungen beschrieben wird, die mit einer Gewebszerstörung einhergehen, kann man annehmen,

daß humorale und auch intrazelluläre Enzyme im Blut vorhanden sind, die eine Plasmin-ähnliche proteolytische Aktivität besitzen. Der im Vergleich zu Oxalat- oder Citratblut erhöhte Kryofibrinogenspiegel in heparinisiertem Blut ist möglicherweise durch die Eigenschaft des Heparin zu erklären, die Fibrinolyse zu aktivieren. Dem erhöhten Kältepräzipitat bei Zuständen der Hyperfibrinolyse entsprechen die Endometriumuntersuchungen bei menstruierenden Frauen von PINDYCK (36).

Die von ihm beschriebenen Kryofibrinogenmengen könnten durch dieses Gerinnungsphänomen im Uterus, speziell in den uterinen Gefäßen, bedingt sein.

EINE KRYOFIBRINOGENÄMIE KÖNNTE ALSO ALS ZEICHEN EINER HYPERFIBRINOLYSE GEDEUTET WERDEN.

Es könnte als Folge einer Umwandlung von Fibrin wie auch Fibrinogen und anderen Plasmaproteinen in lösliche Polypeptide beschrieben werden, wobei die Löslichkeit als eine der wichtigsten Eigenschaften dieser Fraktion anzusehen ist.

Eine andere pathogenetische Erklärung bietet sich in den Arbeiten von SASAKI (100), SHAINOFF (44 , 45) und PINDYCK (36) an. Sie legen bei den von Ihnen beschriebenen Begleiterkrankungen besonderen Wert auf die potentielle Thromboplastinquelle, entweder „extrinsic“-sekundär bei Gewebnekrosen- oder „intrinsic“. Sie nehmen an, daß dadurch eine intravaskuläre Thrombinbildung induziert wird. Die in-vitro Arbeiten von SASAKI, SHAINOFF und PAGE (44, 45, 100) beschreiben die Produkte, die bei einer inkompletten Thrombineinwirkung auf Fibrinogen entstehen. SHAINOFF (44, 45) nimmt bei seinem „Kryoprofibrin“ ein Gemisch zwischen nativem Fibrinogen und Fibrinogen ohne Fibrinopeptid A an,

welches durch eine limitierte Aktion von Thrombin entsteht. Es handelt sich sicher nicht um ein Gemisch mit Fibrin ; Fibrin ist unlöslich, das Präzipitat aber löslich. McKAY (30) berichtet von Kryofibrinogen bei Patienten mit intra- und extravasalen Fibrinablagerungen als Folge von rheumatischen Erkrankungen, Infektionen, Neoplasmen und auch bei Eklampsie. SMITH (46 , 47 , 48) postuliert, daß Kryofibrinogen eine Vorstufe des Fibrin sei ; er führt Reihenuntersuchungen an Patienten durch, bei deren Erkrankungen fibrinoide Ablagerungen eine bedeutende histopathologische Veränderung darstellen. Auch LEIN (82) und GLUECK (15) nehmen an, daß es sich bei dem Präzipitat um eine Fibrinogen-Form handelt, ein Zwischenprodukt bei der Polymerisation des Fibrinogen zu Fibrin .

BEI ALLEN BESCHRIEBENEN ERKRANKUNGEN IST EIN SCHNELLES ZELLWACHSTUM CHARAKTERISTISCH , OFT VON ZELLNEKROSEN BEGLEITET . Solche Gewebe dienen als Thromboplastinquelle. Außerdem werden einzelne Gerinnungsfaktoren auf der Oberfläche des Fibrinogen adsorbiert, wahrscheinlich nur vorübergehend ; sie sind jedoch oft Ursache thrombotischer Zustände, die dabei beschrieben werden (15 , 98) .

Wenn man nun annimmt, daß es sich bei dem Kältepräzipitat um ein Zwischenprodukt bei der Fibrinogen-Fibrin-Umwandlung handelt, so ist sein vermehrtes Auftreten während der Schwangerschaft verständlich, da hier ja eine gesteigerte Blutgerinnungsneigung vorliegt (69) .

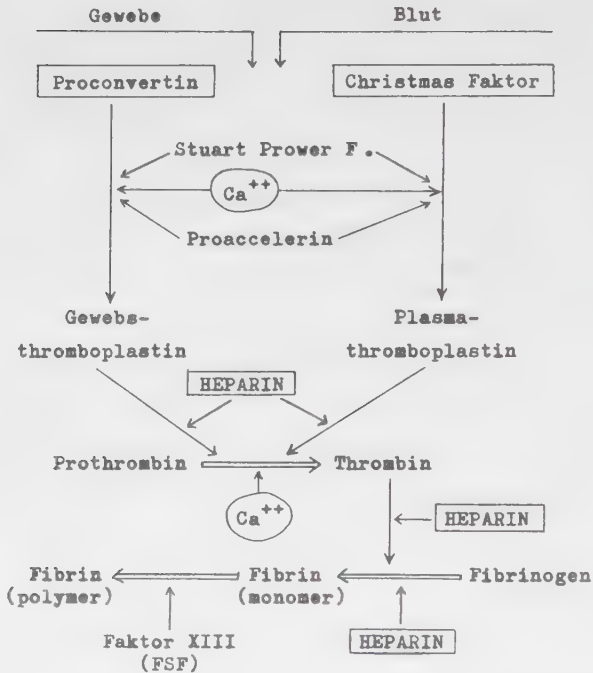
Die zusätzliche Erhöhung des Kryofibrinogenspiegels bei Graviden mit einer Varikosis erklärt sich durch eine mögliche Hyperkoagulabilität durch die veränderte Hämodynamik und die damit vielleicht verbundene erhöhte Thromboplastin-freisetzung im Varizengebiet. Als Folge der verstärkten Gerinnungsneigung ist eine reaktive Hyperfibrinolyse wahrscheinlich : ein Argument für die erste Entstehungstheorie .

Ausgehend von der zweiten Theorie, KRYOFIBRINOGEN ALS EIN ZWISCHENPRODUKT BEI DER FIBRINOGEN-FIBRIN-UMWANDLUNG zu betrachten, scheint die Rolle des Faktor XIII (FSF) interessant. AMRIS (1) beschreibt bei den von ihm zu therapeutischen Zwecken benutzten Kryopräzipitaten eine verstärkte FSF-Aktivität. Er nimmt an, daß der Gehalt an FSF dem Gehalt an gerinnbarem Fibrinogen proportional sei; eine zusätzliche Anreicherung schließt er nicht aus. Bei Kryofibrinogen handelt es sich um ein Präzipitat, welches durch Aufwärmen, eventuell pH-Wert-Änderungen jederzeit wieder in Lösung zu bringen ist. So betrachtet müßte der Einfluß des FSF abgelehnt werden, denn unter seiner Einwirkung entsteht immer eine unlösliche Fraktion (100). Ein endgültiges Urteil sollte aber späteren Untersuchungen überlassen bleiben.

Abschließend soll die Abhängigkeit des Kryofibrinogenspiegels vom Antikoagulans diskutiert werden. In den jüngeren Arbeiten wird mit Heparin als Gerinnungshemmer grundsätzlich ein größeres Kältepräzipitat beschrieben als mit Oxalat oder Citrat. Für diese Tatsache bieten sich zwei mögliche Erklärungen an :

1. Ursache ist der verschiedene Angriffspunkt der einzelnen Antikoagulantien im Gerinnungssystem : Oxalat und Citrat verhindern über die Bindung mit Ca^{++} -Ionen die Freisetzung von Gewebs- und Plasmathromboplastin, dann von Thrombin. Die hemmende Wirkung des Heparin ist aus dem Schema auf der folgenden Seite ersichtlich. Es bleibt offen, inwieweit Restaktivitäten des Thrombin auf Fibrinogen einwirken können und so zu kältelabilen Produkten führen. Bei den geringen Heparin-Mengen, die zu Therapiezwecken oder zur Antikoagulation von z.B. Blutkonserven verwandt werden, bleibt zwar sicher die

Entstehung von Fibrinmono- und Polymeren aus ; eine limitierte Thrombineinwirkung auf Fibrinogen und die Entstehung von Zwischenprodukten erscheint jedoch durchaus möglich.



nach KUSCHINSKY (80)

2. Ursache der größeren Präzipitatenmenge sind spezifisch chemische Eigenschaften des Heparinmoleküls, nicht der verschiedene Wirkort als Antikoagulans. Schon WINTROBE (107) berichtet von der Bedeutung des pH-Wertes bei der Entstehung von Kältepräzipitaten. Er bringt die Ausfällungen durch Zusatz von alkalischen Lösungen zum Verschwinden.

GODAL (71) findet bei sinkendem pH-Wert steigende Präzipitatenmengen. Heparin ist ein stark negativ geladenes saures Mukopolysaccharid, welches möglicherweise über eine pH-Wert-Verschiebung mit Plasmaproteinen präzipitiert oder eine Präzipitation verursacht. Die zusätzliche Kryofibrinogenvermehrung während der Schwangerschaft und bei Erkrankungen mit erhöhter Gerinnungsneigung oder Hyperfibrinolyse könnte mit der Eigenschaft des Heparin erklärt werden, schneller mit denaturierten Proteinen oder Abbauprodukten zu reagieren.

Diese Möglichkeiten sollten bei der Behandlung von Thrombosen oder anderen Gerinnungsstörungen bei Patienten mit Kryofibrinogenämie beachtet werden. Bei der Heparintherapie besteht nicht so sehr die Gefahr einer Blutung; auf Grund seiner Eigenschaften als starke organische Säure ist Heparin aber möglicherweise in der Lage, Kryofibrinogen zu präzipitieren und einen generalisierten Gefäßverschluß auszulösen. Zwar liegen die Temperaturen, unter denen sich das Kältepräzipitat ausbildet, niedriger als diejenigen, die normalerweise in vivo entstehen können. Die Fallberichte von DUNSKER (9), KESSEL (23), ROBINSON (43) und THIERS (49, 50) zeigen jedoch, daß das Präzipitat in einigen Fällen auch bei Temperaturen von weit über 4° C ausfallen kann. DUNSKER (9) berichtet z.B. von einer Kryofibrinogen-Thrombose des Unterschenkels, die sich beim Schneeschaukeln entwickelte.

	Fibrinogen	Kryofibrinogen
Normalpersonen	→	→
Schwangere	↑	↑
Schwangere über 30 Jahre	↑	↑↑
Multi-Para	↑	↑↑
Schwangere mit Varizen/Ödemen	↑	↑↑
Entzündliche Erkrankungen	↑	↑

→ : unverändert

↑ : erhöht

↑↑ : stark erhöht

E. ZUSAMMENFASSUNG

Der Kryofibrinogenspiegel wird bei 105 Schwangeren untersucht. Mit 1,56 Vol% im Durchschnitt liegt er um 50 % höher, als der in der Literatur für Normalpersonen angegebene Wert. Die kältelabile Fraktion macht etwa 25 % des Gesamtfibrinogens aus.

Während der Spätschwangerschaft scheinen die Kryofibrinogenspiegel keinen Schwankungen unterworfen, auch läßt sich statistisch keine Abhängigkeit von Alter und Parität sichern. Eine signifikante Erhöhung wird bei Graviden mit Varizen und Ödemen nachgewiesen.

Die Fraktion läßt sich nicht genau definieren, es handelt sich um Fibrinogen oder seine Abbauprodukte und verschiedene Plasmaproteine.

Drei mögliche Entstehungsmechanismen des Präzipitates werden diskutiert :

1. Eine limitierte Thrombinwirkung bei Zuständen der verstärkten Gerinnungsneigung (z.B.Schwangerschaft).
2. Fibrinogen- und Fibrin-Spaltprodukte ko-präzipitieren mit Fibrinogen bei Zuständen der Hyperfibrinolyse.
3. Ausfällung durch das Antikoagulans; Heparin als saures Mukopolysaccharid.

Als Routineuntersuchung zur Diagnostik ist die Kryofibrinogenbestimmung wenig geeignet, das Präzipitat ist nur als unspezifisches Zeichen zu werten. In besonderen Fällen kann es jedoch Hinweise auf eine Koagulopathie geben.

F. LITERATURVERZEICHNIS

I. zum Thema K r y o f i b r i n o g e n

1. Amris, C. J., M. Hilden: Treatment of Factor XIII Deficiency with Cryoprecipitate. Thrombos. Diathes. haemorrh., Stuttg. 20, 528-33, 1968
2. Axelsson, H., T. Leonhardt, T. Ringqvist: Fall av essentiell kryofibrinogenemi - en sällsynt form av kryopati. Läkartidningen, 66, 2484-86, 1969
3. Balis, M. S., W. V. Epstein: Elevated heparin-precipitable-fraction (HPF) in patients with uveitis. Arch. Ophthal., Chicago, 85, 548-552, 1971
4. Bell, W., R. Bahr, T. A. Waldmann, P. P. Carbone: Cryofibrinogenemia, multiple dysproteinemias and hypervolemia in a patient with a primary hepatoma. Ann. Int. Med., Lancaster 64, 658-64, 1966
5. Boros, M., K. Tárnoky, C. Vereczekey, K. Rák: Cryofibrinogenemia és kórosan fokozott fibrinolysis prostata carcinomában. Orv. hétl., Budapest 104, 508-511, 1963
6. Brzoza, H., K. Lahav: A cold-precipitable macroglobulin-fibrinogen complex in a case of a macroglobulinemia WALDENSTRÖM. Bull. Res. Coun. Israel E, 10, 39-40, 1961
7. Campbell, M. L., W. J. Hammack, W. B. Frommeyer: Cryofibrinogenemia A physico-chemical study. Clin. Res. 7, 134, 1959
8. Dagenais, G. R., A. Barbeau, P. Delorme: Cryofibrinogenemia and cerebrovascular accident. Canad. Med. Ass. J. 98, 475-78, 1968
9. Dunsker, S. B., E. Torres-Reyes, J. C. Peden: Pseudotumor cerebri associated with idiopathic cryofibrinogenemia. Arch. Neurol. Psychiat., Chicago 23, 120-27, 1970

10. Farrell, G., R. J. Stuckey, P. Wolf: Cryofibrinogenemia in women using oral contraceptives. *Lancet*, London 1, 952-3, 1970
11. Fish, I. R.: Cryofibrinogenemia in women using oral contraceptives. *Lancet*, London 1, 775, 1970
12. Fletcher, A. P., N. Alkjaersig, S. Sherry. *J. clin. Invest.* 41, 896, 1962 zit. in 8.
13. Freireich, E. J., C. Macri: Cryofibrinogenemia associated with thrombophlebitis migrans in a patient with acute leucemia. *Clin. Res.* 6, 197, 1958
14. Gayer, J. D., D. Voss, J. Schürholz: Kryofibrinogenämie bei Endangitis obliterans mit Herzinfarkt und multiplen Thrombosierungen. *Med. Welt* 33, 1722-25, 1966
15. Glueck, H. L., L. G. Herrmann: Cold-precipitable fibrinogen, "Cryofibrinogen". *Arch. Int. Med.*, Chicago 113, 748-57, 1964, und *Thrombos. Diathes. haemorrh.*, Stuttg. 1, 562-3, 1957
16. Gorin, N., B. Jacotot, J.-C. Buxtorf, J.-L. Beaumont: Syndrome ischémique artériel associé à une cryoprécipitation plasmatique et à une porphyrie cutanée de l'adulte. *Presse méd.*, Paris 78, 1111-12, 1970
17. Hammack, W. J., M. L. Campbell, W. B. Frommeyer: Idiopathic (essential) cryofibrinogenemia. *Texas Rep. Biol. Med.* 21, 348-56, 1963
18. Harmel-Tourneur, L., B. Kalis: Cryopathie mutilante avec présence de cryofibrinogène dans le sang. *Bull. Soc. Frç. dermat. syph.* 71, 663-5, 1964
19. Heinrich, R. A., E. C. von d. Heide, A. R. W. Climie: Cryofibrinogen: Formation and inhibition in heparinized plasma. *Amer. J. Physiol.* 204, 419-22, 1963
20. Jager, B. V.: Cryofibrinogenemia. *N. England J. Med.* 266, 579-83, 1962
21. Kalbfleisch, J., R. M. Bird: Clotting abnormalities associated with cryofibrinogenemia. *Clin. Res.* 7, 385, 1959

22. Kalbfleisch, J., R.M. Bird: Cryofibrinogenemia. N. England J. Med. 263, 881-86, 1960
23. Kessel, K.J.: Essentielle Kryofibrinogenämie. Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 66, 732-35, 1960
24. Komp, D.M., M.H. Donaldson: In vitro and in vivo effects of heparin on cryofibrinogen. N. England J. Med. 279, 1439-40, 1968
25. Kon, S., T. Yasukouchi, F. Kawauchi: Marked and significant "cryofibrinogenemia" in a patient with acute promyelocytic leukemia. Saishin Igaku, Osaka 25, 1605-17, 1970
26. Korst, D.R., C.H. Kratochvil: Cryofibrinogen in a case of lung neoplasm associated with thrombophlebitis migrans. Blood 10, 945-53, 1955
27. Lipinsky, B., A.Z. Budzynski, Z.S. Latallo, E. Kowalski: Isolation and characterisation of cold-insoluble fibrinogen complex from bovine plasma. Acta biochim. Pol. 11, 527-34, 1964
28. Matsuoka, M., A. Hattori, T. Mizushima, C. Jinbo: The ultra-structure of the cryofibrinogen in acute promyelocytic leukemia displaying the defibrination syndrome and fibrillar inclusions in promyelocytes. Acta med. biol. (Niigata) 17, 49-64, 1969
29. McIntosh, R.M., B. Grossman: IgG, beta₁C, Fibrinogen cryoprotein in acute glomerulonephritis. N. England J. Med. 285, 1521-22, 1971
30. McKay, D.G., A.E. Corey: Cryofibrinogenemia in toxemia of pregnancy. Obstet. and Gynec. 23, 508-12, 1964
31. McKee, P.A., J.M. Kalbfleisch, R.M. Bird: The incidence and significance of cryofibrinogenemia. Clin. Res. 10, 56, 1962
32. McKee, P.A., J.M. Kalbfleisch, R.M. Bird: The incidence and significance of cryofibrinogenemia. J. Lab. clin. Med. 61, 203-10, 1963
33. Meiers, H.G., A. Greither: Hautveränderungen bei Patienten mit kälte- und wasserlabilen Bluteiweißkörpern. Arch. klin. exp. Derm. 237, 395-401, 1970
34. Meiers, H.G., L. Illig: Die Kryopathien der Haut. Med. Klin. 66, 1007-10, 1971

35. Müller, P.H., J.Gmür: Metastasierendes Pankreaskarzinom mit Kryoproteinämie, Thrombophlebitis saltans, Lungenembolien und Phlegmasia coerulea dolens. Schweiz.med.Wschr. 99, 682-4, 1969
36. Pindyck, J., H.C.Lichtman, S.G.Kohl: Cryofibrinogenaemia in women using oral contraceptives. Lancet, London 1, 51-3, 1970
37. Pollara, B.: Studies on the nature of cryofibrinogens. University of Minnesota 1963, University Microfilms, Michigan
38. Rachmilewitz, E.A., M.I.Sacks, A.Zlotnick: Essential cryofibrinogenemia. Israel J.med.Sci. 6, 32-43, 1970
39. Rieche, K.: Kryoglobulin (Kryofibrinogen) bei Tumorkranken. Zschr.ges.inn.Med. 21, 484-88, 1966
40. Ritzmann, S.E., C.Hamby, R.Cooper, W.C.Levin: Cryoproteinemias: The characterization and essay of Cryofibrinogen. Texas Rep.Biol.Med. 21, 262-76, 1963
41. Ritzmann, S.E., W.C.Levin, J.B.Ivers, J.L.Koch: Cryoproteinemias: primary cryofibrinogenemia-its association with cryopathy and teleangiectasis. Texas Rep.Biol.Med. 21, 567-80, 1963
42. Ritzmann, S.E.: Cryofibrinogenemia in patients on oral contraceptives. Lancet, London 1, 522, 1970
43. Robinson, M.G., G.Troiano, H.Cohen, M.Foadi: Acute transient cryofibrinogenemia in infants. J.Pediatr., S.Louis 69, 35-39, 1966
44. Shainoff, J.R., I.H.Page: Cofibrins and fibrin-intermediates as indicators of thrombin-activity in vivo. Circulat.Res. 8, 1013-22, 1960
45. Shainoff, J.R., I.H.Page: Significance of cryopofibrin in fibrinogen-fibrin conversion. J.exp.Med. 116, 687-707, 1962
46. Smith, R.T., L.Thomas: Studies on the occurrence and significance of a heparin-precipitable protein in human plasma. Amer.J.Dis.Child. 90, 598-99, 1955

47. Smith, R. T., R. W. v. Korff: A Heparin-precipitable fraction of human plasma. I. Isolation and characterization of the fraction. *J. clin. Invest.* 36, 596-604, 1957
48. Smith, R. T.: A heparin-precipitable fraction of human plasma. II. Occurrence and significance of the fraction in normal individuals and in various disease states. *J. clin. Invest.* 36, 605-16, 1957
49. Thiers, H., H. Pelloux, G. Moulin, C. Descour: Etat cutané complexe avec troubles vasomoteurs en rapport avec une cryofibrinogénie. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 67, 353, 1960
50. Thiers, H., G. Moulin, P. Valignat: Ulcérations cutanées hivernales récidivantes avec cryofibrinogène. *Bull. Soc. franç. Derm. Syph.* 76, 678-80, 1969
51. Thomas, L., R. T. Smith, R. W. v. Korff: Cold-precipitation by heparin of a protein in rabbit and human plasma. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.* 86, 813-18, 1954
52. Varetskaya, T. V.: Microheterogeneity of fibrinogen. *Cryofibrinogen. Ukrain. biochim. Zhurnal* 32, 13-24, 1960
53. Waxman, S., J. T. Dove: Cryofibrinogenemia aggravated during Hypothermia. *N. England J. Med.* 281, 1291-2, 1969
54. Zlotnick, A., S. Landau: Immunelectrophoretic studies in patients with Cryofibrinogenemia. *J. Lab. clin. Med.* 68, 70-80, 1966
55. Zlotnick, A., W. Shahin, E. A. Rachmilewitz: Studies in cryofibrinogenemia. *Acta haemat., Basel* 42, 8-17, 1969

II. Weiterführende Literatur

56. Apitz, K.: Pathologische Physiologie der Blutgerinnung. Kolloid-Zachr. 85, 196-211, 1938
57. Bailey, K., F.R. Bettelheim, L. Lorand, W.R. Middlebrook: Action of thrombin in the clotting of fibrinogen. Nature, London 167, 233-4, 1951
58. Biggs, R., R.G. Macfarlane: Human blood coagulation and its disorders. Oxford 1953, 24-37
59. Blombäck, B.: Studies on fibrinogen purification and conversion into fibrin. Acta Physiol. Scand. 43, Suppl. 148, 30-31, 1958
60. Bobrzecka, K., L. Konieczny, Z. Zak: Some properties of a cryoglobulin isolated from human serum. Clin. Chim. Acta 18, 117-26, 1967
61. Bobrzecka, K., K. Janicki, L. Konieczny: Cold aggregation properties of some macroglobulins. Clin. Chim. Acta 26, 580-82, 1969
62. Copley, A.L., A. Devi, R.G. King, B.M. Scheinthal, P. Ohlmeyer: Gelation of fibrinogen and plasma systems studied by light scattering and rheogoniometric methods. aus Hartert, H.H., A.L. Copley: Theoretical and clinical Hemorheology. Berlin 1971, 154-164
63. Csömör, S., J. Dömötöri, M. Paal, M. Szinnyai. Zbl. Gynäk. 85, 1866, 1963 zit. in 101.
64. Dzioba, A., W. Meßbaum-Katzenellenbogen: Der klinische Wert der Bestimmung des Fibrinogen und des Seromukoid bei Frühschwangerschaften und bei Adnexentzündungen. Zbl. Gynäk. 84, 1788-94, 1962
65. Edsall, J.T., G.A. Gilbert, H.A. Scheraga: The non-clotting component of the human plasma fraction I, 1. J. Amer. chem. Soc. 77, 157-61, 1955

66. Fabre, J.: Ödeme und ihre Behandlung. Acta clin., Basel, 1961
67. v. Felten, A., P. W. Straub, P. G. Frick: Clotting factor V activity in plasma cryoproteins. J. clin. Path. 21, 702-4, 1968
68. Friedberg, V.: Über die Bedeutung der Leberfunktionsprüfung in der Schwangerschaft. Geburtsh. u. Frauenhk., Stuttg. 22, 109-121, 1962
69. Friedberg, V.: Physiologische Veränderungen des mütterlichen Organismus in der Schwangerschaft. in Martius, H.: Lehrbuch der Geburtshilfe. Stuttg. 1971, 53-75
70. Gladner, J. A., J. E. Folk, K. Laki, W. R. Carroll: Thrombin-induced formation of co-fibrin. J. biol. Chem. 234, 62-66, 1959
71. Godal, H. C.: Precipitation of human fibrinogen with heparin. Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 12, 56-65, 1960
72. Hammarsten, O.: Ueber das Fibrinogen. Pflügers Arch. Physiol. 19, 563-622, 1879
73. Haseloff, O. W., H.-J. Hoffmann: Kleines Lehrbuch der Statistik. 4. neubearb. Aufl. Berlin 1970
74. Henstell, H. H., M. Feinstein: Interference of abnormal plasma-proteins with the clotting mechanism. Amer. J. Med. 22, 381-89, 1957
75. Hill, R. M., S. G. Dunlop, R. M. Mulligan: A cryoglobulin present in high concentration in the plasma in a case of multiple myeloma. J. Laborat. Clin. Med., S. Louis 34, 1057-65, 1948
76. Jürgens, J.: Blutgerinnung bei Lebererkrankungen. Materia med. Normark 8, 375-440, 1956
77. Kaboth, W., H. Begemann: Blut. Band 5 aus Gauer, O. H., K. Kramer, R. Jung: Physiologie des Menschen. Berlin 1971
78. Köppel, G.: Die Umwandlung des Fibrinogen in Fibrin. Thrombos. Diathes. haemorrh., Stuttg. 7, Suppl. 2, 1962
79. Koller, S.: Graphische Tafeln zur Beurteilung statistischer Zahlen. 3. Aufl. Darmstadt, 1963

80. Kuschinsky, G., H. Lüllmann: Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie. 4. überarb. u. erw. Aufl., Stuttg. 1970, 73-81
81. Laki, K., J. A. Gladner, J. E. Folk: Some aspects on the fibrinogen-fibrin transition. *Nature*, London 187, 758-61, 1960
82. Lein, J.: A photometric analysis of the reactions of blood coagulation. *J. cell. comp. physiol.* 30, 43-77, 1947
83. Lerner, A. B., C. J. Watson: Studies of cryoglobulins. *Amer. J. Med. Sci.* 214, 410-21, 1947
84. Mackay, I. R., N. Eriksen, A. G. Motulsky, W. Volwiler: Cryo- and macroglobulinemia. *Amer. J. Med.* 20, 564-87, 1956
85. Mackay, M., W. A. Maycock, B. S. Combridge: Studies on fibrinogen-fractions isolated from human plasma by precipitation with cold ether. *Brit. J. Haemat.* 11, 563-75, 1965
86. Marshall, R. J., R. G. S. Malone: Cryoglobulinemia with cerebral purpura. *Brit. med. J.* 2, 279-80, 1954
87. Meltzer, M., E. C. Franklin: Cryoglobulinemia- a study of 29 patients. *Amer. J. Med.* 40, 828-35, 1966
88. Morrison, I. R.: Qualitative changes in fibrinogen which influence the erythrocyte sedimentation rate and the clot retraction time. *Amer. J. med. Sci.* 211, 325-31, 1946
89. Morrison, P. R., J. T. Edsall, S. G. Miller: Preparation and properties of serum and plasma proteins. *J. Amer. chem. Soc.* 70, 3103-8, 1948
90. Mosesson, M. W., R. W. Colman, S. Sherry: Chronic intravascular coagulation syndrome. *N. England J. Med.* 278, 815-21, 1968
91. Mosesson, M. W., R. A. Umfleet: The cold-insoluble globulin of human plasma. *J. biol. Chem.* 245, 5728-36, 1970
92. Nilsson, I. M., M. Bielawiec, S. E. Björkman: The effect of heparin on fibrinolysis activators and plasmin. *Scand. J. Haemat.* 1, 75-88, 1964

93. Nussbaum, M., B.S. Morse: Plasma fibrin stabilizing factor activity in various diseases. *Blood* 23, 669-78, 1964
94. Owren, P.A.: The coagulation of blood. Investigations on a new clotting factor. *Acta med. Scand. Suppl.* 194, 129-34, 1947
95. Pilgeram, L.O., B.A. Amunson, P.E. Lofgren: Evidence for steroid control of the metabolism of profibrinolysin. *Thrombos. Diathes. Haemorrh.*, Stuttg. 11, 94-98, 1964
96. Quick, A.J.: The hemorrhagic diseases. Springfield 1942, Chap. IV
97. Rimbach, E. *therap. monat.* 11, 119, 1961 zit. in 101.
98. Ritzmann, S.E., W.C. Levin: Cryopathies: A review. *Arch. Int. Med.*, Chicago 107, 186-98, 1961
99. Römer, E., E. Halberstadt, R. Karsznia: Verminderung des Thromboembolierisikos unter Ovulationshemmern? *Therap. Ber.* 43, 233-38, 1971
100. Sasaki, T., I.H. Page, J.R. Shainoff: Stable complex of fibrinogen and fibrin. *Science* 152, 1069-71, 1966
101. Schmidt, E., F.W. Schmidt: *Enzym-Fibel*. Mannheim 1969
102. Schneider, D., H. Wegner: Ergebnisse immunologischer Untersuchungen an Kryopräzipitaten. *Zschr. inn. Med.*, Leipzig 25, 581-86, 1970
103. Schuboth, H., M. Westerhausen: Nachweismethoden und Vorkommen von Kryoglobulinen. *Dtsch. med. Wschr.* 95, 1786-88, 1970
104. Schulz, F.-H.: Eine einfache Bewertungsmethode von Leberparenchymschäden. *Acta hepat.*, Hamburg 3, 3-7, 1955
105. Thomas, D.P., S. Niewiarowski, A.R. Myers, K.J. Bloch, R.W. Colman: A comparative study of 4 methods for detecting fibrinogen degradation products in patients with various diseases. *N. England J. Med.* 283, 663-68, 1970
106. Wertheimer, E., B. Shapiro, I. Fodor-Salomonowicz: Stability of fibrinogen in normal and pathological plasma. *Brit. J. Exp. Path.* 25, 121-25, 1944

107. Wintrobe, M. M., M. V. Buell: Hyperproteinemia associated with multiple myeloma. Bull. Johns Hopk. Hosp. 52, 156-65, 1933
108. Woodfield, D. G., S. K. Cole, A. G. E. Allan: Serum fibrin degradation products throughout normal pregnancy. Brit. Med. J. 4, 665-8, 1968

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. Pfeifer für die Überlassung des Themas sowie für seine wertvollen Hinweise und seine Unterstützung bei der Arbeit danken.

Herrn Professor Dr. Friedberg danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Berger und Frau M. Kastenholz, die mir bei der statistischen Auswertung, bzw. den Laboruntersuchungen behilflich waren.

LEBENS LAUF

Geburtsdatum	1. Mai 1949
Geburtsort	Worms
Eltern	Erwin Philipp Petri, Studienrat, und Christa Petri, geb. Hofmann
Schulbildung	1955 bis 1959 Volksschule Westendschule in Worms 1959 bis 1967 Staatliches Gauß-Gymnasium in Worms
Schulabschluß	Reifeprüfung des neusprachlichen Zweiges am 20. Juni 1967
Studium	Oktober 1967 Beginn des Studiums der Medizin an der Johannes-Gutenberg- -Universität Mainz Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 27. März 1969 Ärztliche Vorprüfung am 24. März 1970 Ärztliche Prüfung am 27. Juni 1973
Famulaturen	Krankenhaus Hochstift in Worms St.Martinstifts-Krankenhaus in Worms Universitäts-Frauenklinik in Mainz Grant-Hospital in Columbus/ Ohio
Medizinal- assistentenzeit	August bis November 1973 in der Medizinischen Klinik, Dezember 1973 bis März 1974 in der Chirurgischen Klinik, zur Zeit in der Anaesthesie- -Abteilung des Städt.Krankenhauses Kaiserslautern
Familienstand	seit 12.10.1973 verheiratet mit der Studienreferendarin Freya Petri, geb. Förster

